

論文内容要旨

論文題名 Acute tramadol enhances brain activity associated with reward anticipation in the nucleus accumbens (側坐核における報酬予測に関連した脳活動に対するトラマドールの増強効果)

掲載雑誌名 Psychopharmacology (投稿中)

歯科麻酔科学 氏名 浅利 友紀

トラマドールはセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害作用並びに μ オピオイド受容体活性を持ち、癌性疼痛や神経障害性疼痛など鎮痛薬として幅広く使用されている。トラマドールはヒトにおいて乱用の可能性が低いとされていたが、依存に関連したトラマドールの乱用が報告されてきている。動物実験では、トラマドール投与によって報酬機能の中心的役割を担う側坐核における細胞外ドパミン量を増加および場所嗜好性の増強が報告されていることから、トラマドールにおける乱用の可能性が示唆されている。本研究はヒトにおけるトラマドールの乱用や依存性の可能性を評価するため、機能的磁気共鳴撮像法(fMRI)を用いて報酬機能に対するトラマドールの効果を検討した。

本研究はプラセボ対照二重盲検クロスオーバー試験にて健常者19名(男性9名、女性10名)を対象に行った。トラマドール50mgまたはプラセボを服薬2時間後に、MID課題(Monetary incentive delay task: 金銭的報酬予測に対する神経反応を惹起する課題)を遂行している間の脳活動をfMRIによって撮像し、報酬予測時と損失予測時の脳活動を可視化した。両側側坐核を関心領域として報酬予測時および損失予測時におけるBlood oxygenation level-dependent (BOLD)信号変化を計測し、トラマドール服薬とプラセボ服薬を比較した。服薬前後に主観的な気分の評価を行った。

トラマドールあるいはプラセボ服薬において、報酬予測時に側坐核を含む脳領域のBOLD反応が増大した。最大報酬金額に対する報酬予測では、側坐核のBOLD信号変化がプラセボと比較してトラマドール服薬によって有意に増大した。主観的な気分の評価ではプラセボと比較してトラマドール服薬は、有意に状態不安を低下させ、活気、満足感、くつろぎおよび友好性の増大がみられた。

側坐核の報酬予測に対する **BOLD** 反応は、側坐核のドパミン放出と正の相関があるとされている。 μ オピオイド受容体、セロトニン神経系およびノルアドレナリン神経系は、薬物乱用において重要な脳領域である側坐核および腹側被蓋野を含むドパミン神経系に直接的または間接的に影響するとの報告がある。本研究の結果から、 μ オピオイド受容体活性並びにセロトニンおよびノルアドレナリン再取り込み阻害作用を伴ったトラマドールは報酬機能を増強し、ヒトにおいて依存作用を有していると示唆される。